

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/070229 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01807
- (22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2003 (21.02.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 07 744.4 22. Februar 2002 (22.02.2002) DE
102 41 411.4 6. September 2002 (06.09.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.** [DE/DE]; Hofgartenstrasse 8, 80539 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JACOB, Uwe** [DE/DE]; Guldeinstrasse 42, 80339 München (DE). **SONDERMANN, Peter** [DE/DE]; Margaretenstrasse 54a, 82152 Kreilling (DE). **HUBER, Robert** [DE/DE]; Schlesierstrasse 13, 82110 Germering (DE).
- (74) Anwälte: **WEICKMANN & WEICKMANN** usw.; Postfach 860 820, 81635 München (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** USE OF PROTEINASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON PROTEINASEINHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON AUTOIMMUNER-KRANKUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of at least one substance that inhibits proteases and especially serine proteases in the treatment of diseases or conditions that are characterized by exuberant immune reactions, especially in excessive or undesired activation of immune cells, production of antibodies or activation of complements.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung mindestens einer Substanz, welche Proteasen und insbesondere Serinproteasen inhibiert zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, welche durch überschießende Immunreaktionen, insbesondere bei übermäßiger oder unerwünschter Aktivierung von Immunzellen, Produktion von Antikörpern oder Aktivierung von Komplement, gekennzeichnet sind.



WO 03/070229 A2

Verwendung von Proteinaseinhibitoren zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung mindestens einer Substanz, welche Proteasen und insbesondere Serinproteasen inhibiert zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, welche durch überschie-

10 ßende Immunreaktionen, insbesondere bei übermäßiger oder unerwünschter Aktivierung von Immunzellen, Produktion von Antikörpern oder Aktivierung von Komplement, gekennzeichnet sind.

Autoimmunerkrankungen entstehen, wenn eine spezifische adaptive Immunantwort gegen körpereigene Antigene (Autoantigene) ausgelöst wird. Normalerweise ist das Ergebnis einer adaptiven Immunreaktion gegen ein Fremdan-

15 tigen die Beseitigung des Antigens aus dem Körper. Wenn sich dagegen eine lang anhaltende Immunantwort gegen Autoantigene entwickelt, sind die Komponenten des Immunsystems in der Regel nicht imstande, das Antigen vollständig zu beseitigen. Die Folge ist, dass die Immunreaktionen chronische entzündliche Gewebeschädigungen hervorrufen, die tödlich

20 enden können. Die Mechanismen, die bei Autoimmunkrankheiten die Gewebeschäden verursachen sind im wesentlichen die gleichen wie bei der schützenden Immunität und bei Allergien.

25

Man weiß heute noch nicht, was eine Autoimmunität auslöst, aber sicher spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren dabei eine wichtige Rolle. Krankheiten, die sich aufgrund einer derartigen Autoimmunität manifestieren, werden Autoimmunerkrankungen genannt. Beispiele hierfür,

30 welche auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung von besonderem Interesse sind, sind Multiple Sklerose (MS) oder andere entzündliche neurologische Krankheiten, Systemischer Lupus erythematosus (SLE), Rheuma-

- 2 -

toide Arthritis (RA) und andere entzündliche Erkrankungen des rheumatoischen Formenkreises, wie z.B. Behcet's Syndrom, oder juvenile rheumatoide Arthritis.

5 Obwohl auf vielfältige Weise versucht wird, diese Autoimmunerkrankungen zu behandeln, kann vorerst doch nur eine Linderung der Symptome oder/und eine Verlangsamung des Verlaufs erreicht werden. Eine Heilung ist bisher noch nicht möglich. Die bisherigen Behandlungsverfahren sind außerdem teilweise äußerst teuer und können auch Nebenwirkungen zum
10 Schaden des Patienten verursachen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Möglichkeit der Behandlung von Patienten mit Autoimmunerkrankungen bereitzustellen, welche einfach und kostengünstig ist, sowie möglichst geringe Neben-
15 wirkungen aufweist.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Verwendung mindestens einer Substanz, welche Proteasen und insbesondere Serinproteasen inhibiert, zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, welche durch überschießende Immunreaktionen oder/und krankhaft vermehrte Bildung von Antikörpern, insbesondere Autoantikörpern verursacht sind.
20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat man festgestellt, dass überraschenderweise die Inhibition von Proteasen auch zu einer Besserung der Symptomatik bei Autoimmunerkrankungen, insbesondere bei MS, SLE und RA führt. Zum Einsatz kommen erfindungsgemäß Substanzen, welche bereits für andere medizinische Anwendungen beschrieben sind.
25

So beschreibt die WO00/05245 Inhibitoren der Urokinase und ihre Verwendung zur Inhibition der Angiogenese in Situationen, in denen eine Bildung von Blutgefäßen unerwünscht ist. Als Beispiele hierfür sind unter
30 anderen das Wachstum von Primärtumoren und Metastasen, jedoch auch

- 3 -

Augenerkrankungen, AIDS, chronische Entzündung, Artherosklerose ange-
geben.

5 Die WO92/08709 offenbart generell meta-substituierte Phenylalanin-Derivate als antithrombotische bzw. blutgerinnungshemmende Mittel. Die darin beschriebenen Substanzen werden charakterisiert durch geringe Toxizität und die Möglichkeit, sie peroral, subkutan oder intravenös zu verabreichen.

10 Die WO94/18185 beschreibt die Verwendung von Piperaziden von substituierten Phenylalaninderivaten als Thrombininhibitoren und damit zur Hemmung der Blutgerinnung und als Antithrombotikum.

15 Die DE 100 29 015 beschreibt die Verwendung von Derivaten des Amidinobenzylamins zur Hemmung von Faktor Xa, wobei als therapeutische Anwendungen die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und thrombotischer Ereignisse genannt sind.

20 Die DE 100 29 014 beschreibt die Verwendung der selben Substanzen als Urokinase Hemmstoffe, und als daraus folgende therapeutische Anwendungen die Behandlung von malignen Tumoren sowie der Metastasierung derselben.

25 Die WO00/61608, die CH 689 611 und die EP 1 182 207 beschreiben ebenfalls die Verwendung bestimmter Substanzen zur Inhibition von Proteasen.

Außerdem beschreibt Rosenberg in Expert Opinion on Therapeutic Patents (2000) 10(12):1843 die Verwendung von Modulatoren des Urokinaseartigen Plasminogenaktivatorsystems zum Einsatz bei Krebserkrankungen.

30

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind prinzipiell alle in obigen Schutzrechten sowie die bei Rosenberg (supra) oder in den dort zitierten Patenten

- 4 -

101-113 (WO98/11089; WO98/05333; WO99/41276; WO99/05076; WO98/03565; WO99/40088; WO99/55355; WO98/22619; WO00/35886; WO99/20608; WO00/05214; WO00/05245 und WO00/17158) genannten Protease-Inhibitoren geeignet zur Anwendung bei der erfindungsgemäßen
5 Behandlung von insbesondere Autoimmunerkrankungen. Besonders geeignet sind Substanzen, die eine oder mehrere Proteasen mit Arginin/Lysin-Spezifität inhibieren. Derartige Proteasen, welche bevorzugt inhibiert werden, sind beispielsweise Trysin-artige (Trypsin-artige) Protease, Komplementproteasen, wie insbesondere C1s, C1r, Urokinase (uPA), Trypsin,
10 Thrombin, Plasmin, tissue plasminogen activator (tPA), Granzyme (A, K), Tryptase oder/und Kallikreine.

Besonders bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Autoimmunerkrankungen Multiple Sklerose (MS) oder andere entzündliche
15 neurologische Krankheiten, Systemischer Lupus erythematosus (SLE), Rheumatoide Arthritis (RA) und andere entzündliche Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises, wie z.B. Bahcet's Syndrom oder juvenile Arthritis behandelt.

20 Weitere Erkrankungen, die mithilfe der erfindungsgemäßen Inhibitorsubstanzen behandelt und zumindest gelindert werden können, sind hyperakute Organabstoßung, speziell bei Xenotransplantationen, Organversagen, wie z.B. multiples Organversagen, Krankheiten, welche auf einem Trauma oder Polytrauma beruhen, Reperfusionsschäden nach Ischämien, wobei
25 solche z.B. nach Unterbrechung des Blutflusses in Blutgefäßen bei Operationen, bei Mycardinfarkt, Lungenthrombosen oder thromboembolischem Hirnschlag oder dgl. auftreten, Sepsis und anaphylaktischer Schock, Alzheimer Krankheit, Nierenentzündungen, wie z.B. Lupus nephriti oder Glomerulonephritis, Pankreatitis, chronische Bronchitis oder Asthma, Vaskulitis,
30 Thyroiditis, Komplikationen während Dialyse bei Nierenversagen, spontane Fehlgeburten und ulzerative Colitis sowie andere entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Diese Aufzählung soll nicht als

- 5 -

abschließend betrachtet werden und selbstverständlich können die erfindungsgemäß eingesetzten Substanzen auch bei hier nicht speziell genannten Krankheiten zum Einsatz kommen, welche durch eine Inhibition von Proteasen und insbesondere Serinproteasen behandelt und gelindert werden können.

Erfindungsgemäß bevorzugt verwendete Inhibitorsubstanzen sind natürliche oder synthetische Peptide, Peptidanaloga oder Peptidomimetika.

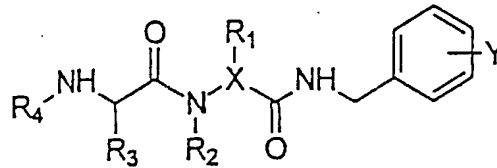
Besonders bevorzugt enthalten diese Substanzen eine Abfolge P4-P3-P2-P1, bei der P1 ein Arginin, Arginal, Amidino-benzylamid, Guanidino-benzylamid, P2 Glycin, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Glutamin, Serin oder Homoserin, P3 Serin, Histidin, Asparaginsäure, oder Glutaminsäure, ggf. geschützt durch einen organischen Rest, insbesondere eine aliphatische Gruppe von bis zu 18 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein kann und bis zu 4 Heteroatome enthalten kann oder eine Ringverbindung, wie Adamantyl, Phenyl, Benzyl, Naphtyl, welche gegebenenfalls substituiert sind oder Heteroatome enthalten, und P4 eine -SOOR Gruppe, in der R einen organischen Rest, insbesondere eine aromatische Ringverbindung, wie Phenyl, Benzyl, Naphtyl oder Piperidyl, welche gegebenenfalls substituiert sein oder Heteroatome enthalten kann, bedeuten. P2 kann im Übrigen auch eine COOH-Gruppe oder eine NH₂-Gruppe enthalten, sodass eine pseudo-Peptidbindung zum N- oder C-Terminus der Verbindung aufgebaut werden kann.

Als besonders geeignet und damit im Rahmen der Erfindung besonders bevorzugt haben sich Substanzen erwiesen die an der Position P3 in D-Form vorliegen.

Desweiteren sind Substanzen besonders geeignet, wie sie aus den oben bereits genannten Schriften DE 100 29 014 und DE 100 29 015 bekannt

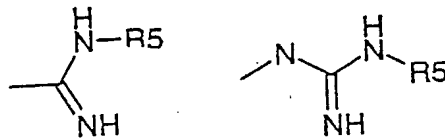
- 6 -

sind. Solche Substanzen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie der allgemeinen Formel



entsprechen, in der

Y eine Gruppe einer der beiden Formeln



bedeutet, in welcher R_5 H, OH oder ein Carbonylrest bzw. Oxycarbonylrest -COR oder -COOR ist, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 16 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest sein kann,

X eine CH-Gruppe oder N ist,

R_1 H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen oder eine $(CH_2)_n$ -OH bzw. eine $(CH_2)_n$ -COOH Gruppe mit $n = 1 - 5$, oder $(CH_2)_n$ -OR₅, $(CH_2)_n$ -SR₅, $(CH_2)_n$ -R₅, $(CH_2)_n$ -C(=O)OR₅, $(CH_2)_n$ -N(-R₆)R₇, $(CH_2)_n$ -C(=O)NR₅ mit jeweils $n = 0 - 5$, wobei R_5 , R_6 und R_7 H oder ein verzweigter oder unverzweigter, ein gesättigter oder ungesättigter, ein ringförmiger oder aromatischer gegebenenfalls substituierter Rest mit 1 - 24 C-Atomen, wobei bis zu zehn Atome nicht Kohlenstoff oder Wasserstoff sein können, bedeuten,

R_2 H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen darstellt,

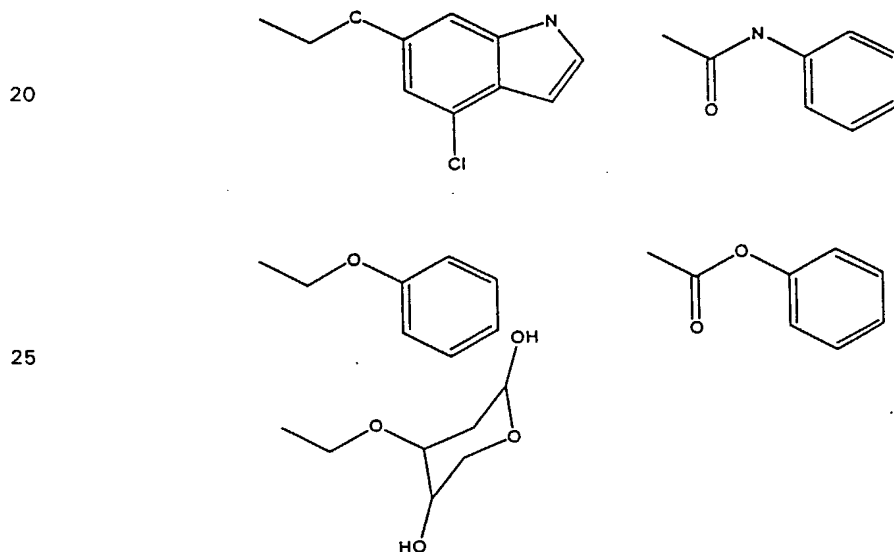
R_3 ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen oder eine $(CH_2)_n$ -OR₆ bzw. $(CH_2)_n$ -COOR₆ Gruppe mit $n = 1 - 5$ und $R_6 = H$ oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 16 C-Atomen,

- 7 -

einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest, bzw. einen substituierten oder unsubstituierten Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, einen Adamantyl- oder Campherrest, oder $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}_5$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SR}_5$, $(\text{CH}_2)_n\text{-R}_5$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)OR}_5$, $(\text{CH}_2)_n\text{-N(-R}_6\text{)R}_7$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)NR}_5$ mit jeweils $n = 0 - 5$, wobei R_5 , R_6 und R_7 H ein verzweigter oder unverzweigter, ein gesättigter oder ungesättigter, ein ringförmiger oder aromatischer gegebenenfalls substituierter Rest mit 1 - 24 C-Atomen, wobei bis zu zehn Atome nicht Kohlenstoff oder Wasserstoff sein können, bedeuten, darstellt, und

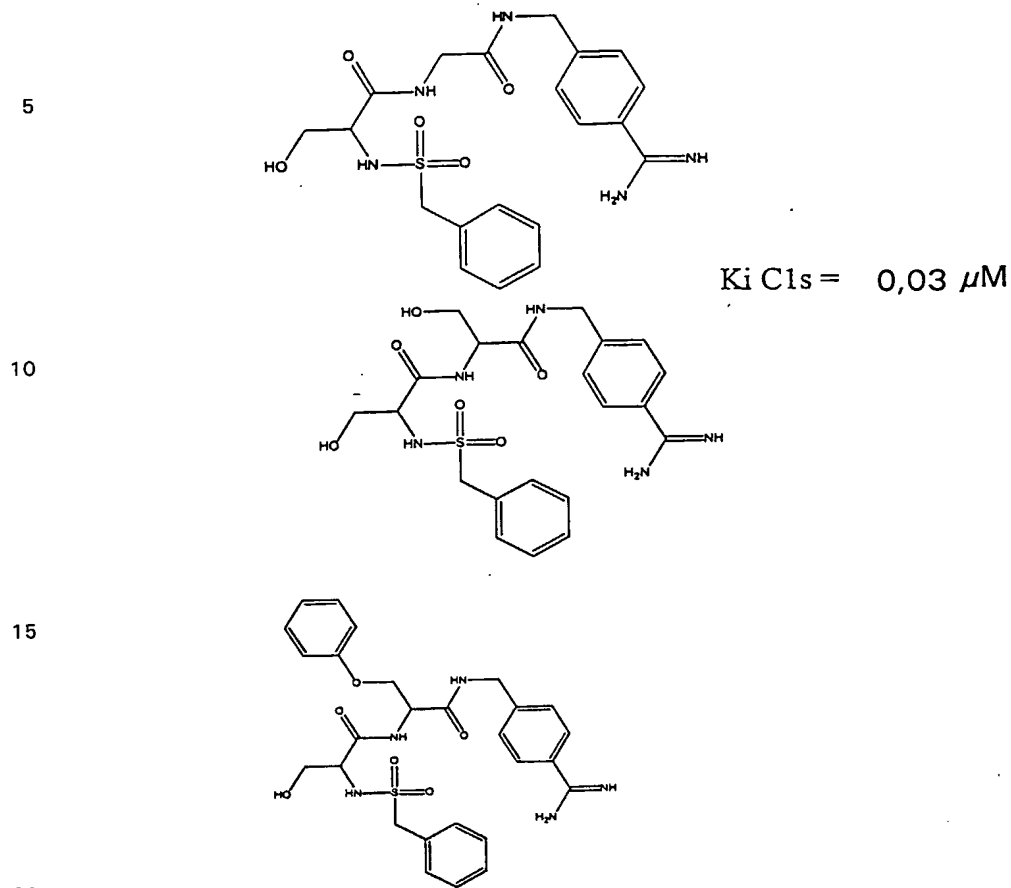
10 R_4 einen Sulfonylrest $\text{-SO}_2\text{-R}$, einen Carbonylrest bzw. Oxycarbonylrest -COR oder -COOR oder H bedeutet, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 16 C-Atomen ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest, ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl- oder
15 ein Campherrest ist.

Für die Reste R_1 und R_3 beispielhafte Strukturen sind



- 8 -

woraus sich beispielhafte und bevorzugte Gesamtverbindungen der Formeln



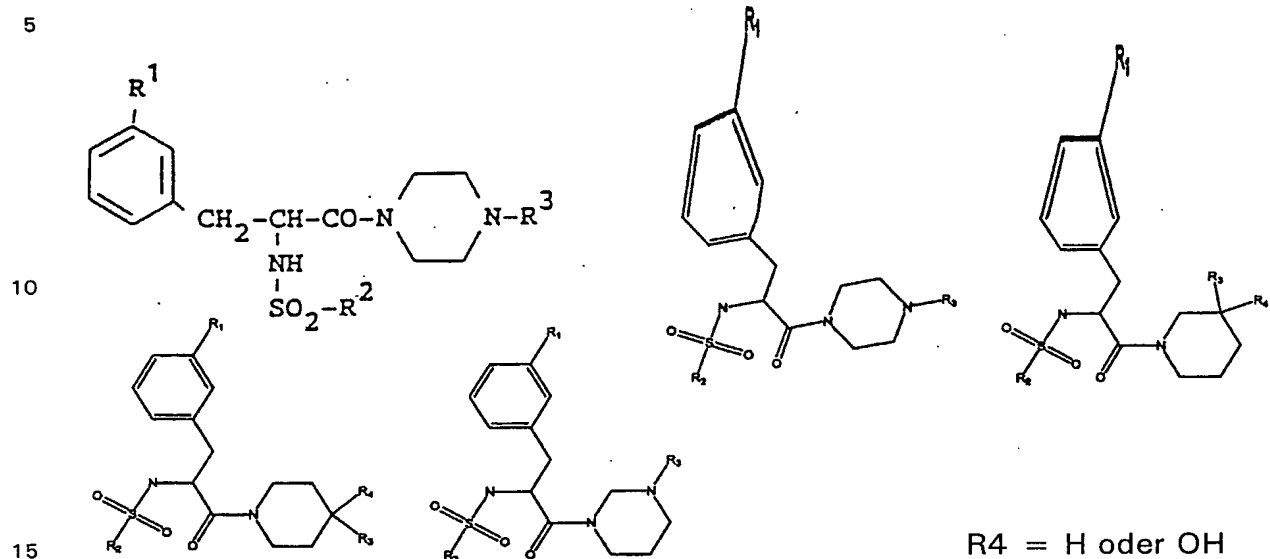
ergeben.

- 25 Wiederum besonders bevorzugt liegt im Amidino-benzylamid die Amidino-
gruppe in 4-Position vor, woran die Aminosäuren Gly und D-Ser(Bz) sowie
als R₄ ein Aryl- oder ein Aralkylsulfonyl-Rest gebunden sind.

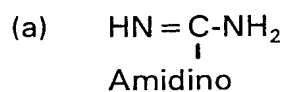
Weitere besonders gut geeignete Substanzen sind solche, die in den oben
30 bereits genannten Schriften WO94/18085, CH 689 611 und WO92/08709
beschrieben sind. Solche Substanzen sind insbesondere dadurch gekenn-

- 9 -

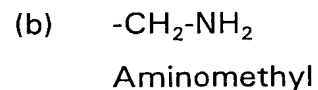
zeichnet, dass sie ein D,L-, L- oder D-Phenylalanin-Derivat sind mit der Formel



in denen R¹ eine basische Gruppe der Formel



oder



darstellt,

R² einen (un)substituierten Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest (z.B. 2,4,6-Triisopropylphenyl) darstellt, und

R³ a) einen Acylrest der Formel $-\text{COX}$ darstellt, wobei X = H, unverzweigtes oder verzweigtes und gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder (un)substituiertes Aryl, (un)substituiertes Cycloalkyl oder (un)substituiertes Alkoxy darstellt,

b) einen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest darstellt, in dem der aromatische Rest gegebenenfalls substituiert ist,

c) einen Carbonsäureamidrest der Formel $-\text{CONR}'\text{R}''$, Thiocarbonsäureamidrest $-\text{CSNR}'\text{R}''$ oder einen Essigsäureamidrest $-\text{CH}_2-\text{CONR}'\text{R}''$ darstellt, wobei R' = R'' = H; R' = R'' = Alkyl; R' = H,

- 10 -

$R'' = \text{Alkyl}$; $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Aryl}$ ist und R' und R'' mit dem Stickstoffatom einen cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Ring bildet,

d) einen $\text{SO}_2\text{-Y}$ -Rest darstellt, indem Y (un)substituiert Alkyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl oder $-\text{NR}'\text{R}''$ bedeutet, wobei R' und R'' jeweils = H und/oder gleich oder ungleich niedrig Alkyl $\text{C}_1\text{-C}_3$ ist,

e) einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt, der gegebenenfalls mit einer Hydroxyl- oder Oxogruppe substituiert ist, einen (un)substituierten Heteroarylrest bzw. einen heterocycloaliphatischen Rest darstellt,

f) einen funktionalisierten Alkylrest der Formel $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ darstellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist, $n = 1$ bis 8 bedeutet und der funktionelle Rest X

eine Hydroxylgruppe darstellt, deren H-Atom gegebenenfalls substituiert ist,

ein Halogenatom bedeutet,

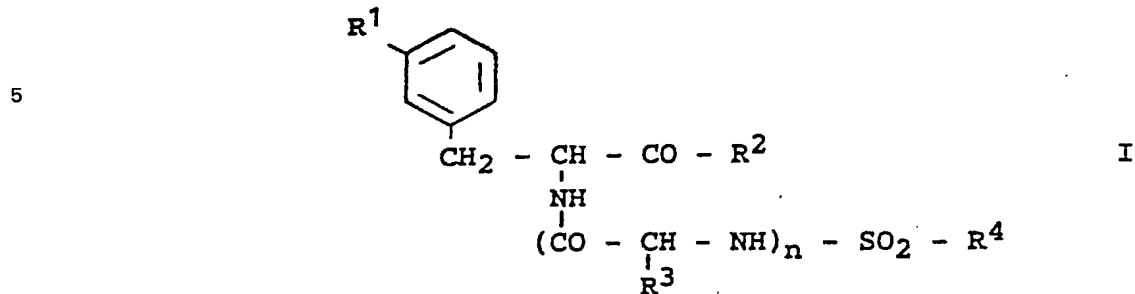
eine tertiäre Aminogruppe der Formel $-\text{N}(\text{alk})_2$ darstellt, wobei die Alkylgruppen 1 bis 3 C-Atome sowie die gleiche Bedeutung beitzen und das Stickstoffatom gegebenenfalls einem cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 7 Ringgliedern angehört, wobei gegebenenfalls ein oder zwei weitere Ringe annelliert sind,

eine Acylaminomalonsäurediestergruppe der Formel $\text{AcHN}-\underset{\text{I}}{\text{CH}}(\text{COOAlk})_2$, eine $\text{AcHN}-\underset{\text{I}}{\text{CH}}\text{-COOH}$ -Gruppe oder eine $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{I}}{\text{CH}}\text{-COOH}$ -Gruppe darstellt,

und deren Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren.

- 11 -

Alternativ handelt es sich um D,L-, L- oder D-Phenylalanin-Derivate mit der Formel

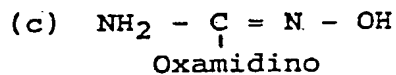
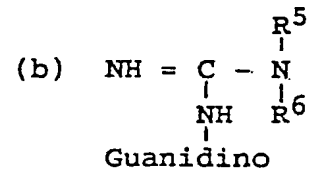
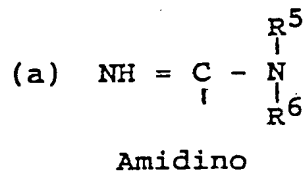


10

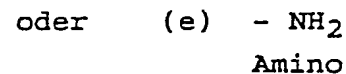
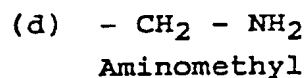
in welcher

R¹ eine basische Gruppe der Formel

15



20



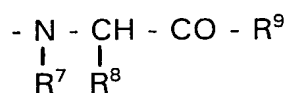
25

darstellt, wobei R⁵ und R⁶ in den Formeln (a) und (b) je Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkylrest bezeichnen,

R² (f) OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl oder O-Aralkyl darstellt, wobei n = 0 ist,

30

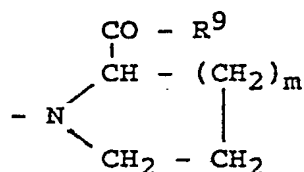
(g) eine Gruppe der Formel



- 12 -

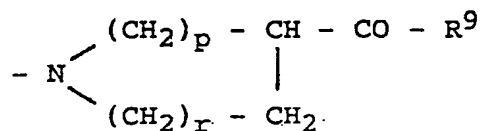
darstellt, in welcher R⁷ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkylrest und R⁸ einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkylrest, einen 1- oder 2-Hydroxyethylrest, einen Methylmercaptoethylrest, einen Aminobutylrest, einen Guanidinopropylrest, einen Carboxy(niedrigen)alkylrest, einen Carboxamido(niedrigen)alkylrest, einen Phenyl(niedrigen)alkylrest, dessen Ring gegebenenfalls mit OH, Halogen, niedrig-Alkyl oder Methoxy substituiert ist, einen CCyclohexyl- oder cyclohexylmethylrest, dessen Ring gegebenenfalls mit OH, Halogen, niedrig-Alkyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen N-heteroaryl(niedrigen)alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Heteroaryl, z.B. Imidazolylmethyl oder Indolylmethyl, bezeichnen, wobei die Gruppe (g) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert sein kann,

(h) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher m die Zahl 1 oder 2 bezeichnet, und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- oder Aralkylrest substituiert ist, wobei die Gruppe (h) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert sein kann,

(i) eine Gruppe der Formel



- 13 -

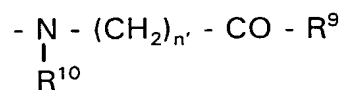
darstellt, in welcher $p = r = 1$, $p = 1$ und $r = 2$ oder $p = 2$ und $r = 1$ sind und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- oder Aralkylrest substituiert ist,

(k) eine Piperidylgruppe darstellt, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem niederen Alkyl- oder Hydroxylrest substituiert ist,

wobei an die heterocycloaliphatischen Ringe der Formeln (h), (i), (k) gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring, vorzugsweise Phenyl oder Cyclohexyl, in 2,3 oder 3,4 Stellung bezogen auf das Heteroatom, ankondensiert ist,

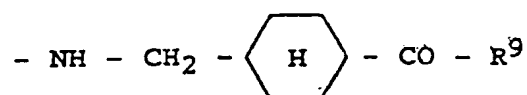
(l) eine Piperazylgruppe, die gegebenenfalls in p-Stellung mit einem niederen Alkylrest, einem Arylrest oder einem Alkoxy-carbonylrest substituiert ist,

(m) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher n' die Zahlen 1 bis 6 und R^{10} Wasserstoff oder den Methyl- oder Cyclohexylrest bezeichnen,

(n) eine Gruppe der Formel



darstellt, wobei R^9 in den Formeln (g), (h), (i), (l), (m) und (n) eine Hydroxyl-, geradkettige oder verzweigte niedrige Alkoxy- oder eine Benzyloxy-Gruppe bezeichnet,

oder

(o) eine Kombination von 2 bis 20, vorzugsweise 2 bis 5, insbesondere 2 oder 3, der von den unter (g), (h), (i), (k), (l), (m) und (n) definierten Gruppen abgeleiteten, durch Amidbindungen verknüpften Resten ($\text{R}^9 = \text{Einfachbindung}$) darstellt,

- 14 -

wobei der C-terminale Rest gegebenenfalls mit einem Rest R^9 verknüpft ist,

R^3 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkyl- oder einen 1- oder 2-Hydroxyethyl-Rest darstellt, wobei n die Zahl 0 oder 1 bezeichnet,

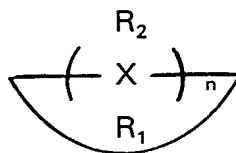
und

R^4 einen Arylrest, z.B. Phenyl, Methylphenyl, α - oder β -Naphthyl oder 5-(Dimethylamino)-naphthyl, oder einen Heteroarylrest, z.B. Chinolyl, darstellt,

wobei niedrig 1 - 4 Kohlenstoffatome bedeutet,

und deren Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren.

Wiederum eine weitere Substanzklasse, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung angewandt werden kann und hierin völlig neu ist, ist eine zyklische Verbindung mit der Formel



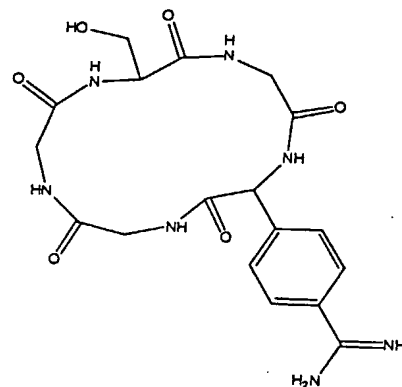
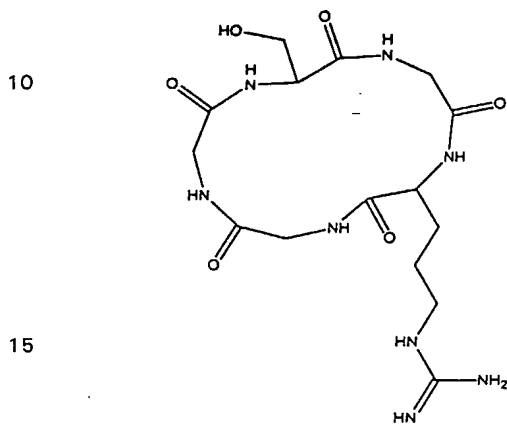
mit $n = 6 - 21$, wobei

X der einzelnen Bausteine gleich oder verschieden sein kann, ein C-, O-, N- oder S- darstellt, welches über Einfach- oder Doppelbindung mit dem nächsten Rest verknüpft sein kann,

R_1 und R_2 keinen Rest oder einen Rest Z bedeuten, der H-, O-, N- oder S-Atom sein kann, das über Einfach- oder Doppelbindung mit X verknüpft ist.

Die Reste R_1 und R_2 können an verschiedenen X gleich oder verschieden sein. Z entspricht einem aliphatischen, ringförmigen oder aromatischen Rest mit bis zu 20 C-Atomen. Die Struktur der Verbindung kann verzweigt, unverzweigt oder substituiert sein, Einfach- und Doppelbindungen enthalten. Bis zu 8 C-Atome können durch Heteroatome ersetzt sein. Beispiele für solche Substanzen sind zyklische Peptide mit 4 bis 7 Aminosäureresten. Die Reste können natürliche oder nicht-natürliche Aminosäuren (AS) sein,

insbesondere L-AS, D-AS, β -AS, γ -AS. Die peptidische Bindung $-C(=O)N-$ kann einer oder mehreren Stellen durch eine andere Bindung ersetzt sein, wie $-C-N-$, $-C-O-$, $-S(=O, =O)-O-$, $-C(=O)-O-$, $-C-S-$ oder $-C-C-$. In der entstehenden Ringstruktur können ein oder mehrere C- oder N-Atome durch andere Heteroatome ersetzt sein. Beispielhaft für zyklische Verbindungen ist Gly-Gly-D-Ser-Gly-Arg ($K_i C1s = 0,24 \mu M$), oder



Auch diese neue Substanzklasse kann erfolgreich für die erfindungsgemäße Verwendung zur Inhibition von Proteasen und insbesondere von Serinproteasen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung erfolgt durch Verabreichung der Protease-inhibierenden Substanz in geeigneter Weise. Dabei kann die Substanz in beliebiger, für die Anwendung geeigneter Darreichungsform verabfolgt werden. Beispielhaft seien die Darreichung als injizierbare Lösung, als Tablette, Kapsel, Dragee, Pellet oder Suppositorium genannt. Die Substanz kann dabei auch mit nötigen und geeigneten Träger- und/oder Hilfsstoffen kombiniert werden. Solche Substanzen sind dem Fachmann geläufig.

Die folgenden Beispiele und Abbildungen sollen die Erfindung weiter erläutern.

- 16 -

Abbildung 1 zeigt den Verlauf des Krankheitsindex von Ratten in einem Model der Multiplen Sklerose. Die Y-Achse beschreibt den Krankheitsindex mit dem Wert 1 für die leichteste noch sichtbare Symptomatik und dem Wert 5 für verendete Tiere, jeweils im Mittel über 5 Versuchstiere. Dies wurde aufgetragen gegen die Zeitachse mit täglicher Beurteilung des Krankheitszustands der Tiere. Die Beurteilung wurde 7 Tage nach der Immunisierung (entspricht 1 Tag in Abb. 1) mit 100 μ g MOG in unvollständigem Freunds Adjuvans gestartet. Die Substanz 5 Tabelle 2 (Yellow, Dreiecke) zeigt den erwünschten Effekt im Vergleich mit unwirksamen Kontrollsubstanzen. Behandelt wurden jeweils 5 Tiere mit einer täglichen IP Injektion vom 1 mg/kg Substanz.

Beispiel 1:

Die Wirksamkeit von Inhibitorsubstanzen wurde in diesem Beispiel über deren hemmende Wirksamkeit gegenüber C1r und C1s bestimmt.

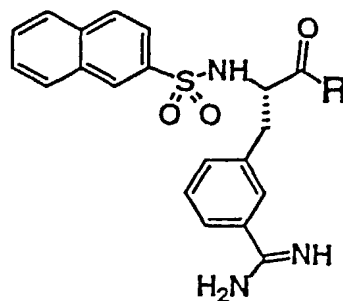
Hierzu wurden bis zu 100 μ M der Inhibitorsubstanz in Puffer (100 μ M Inhibitor im Ansatz war die Obergrenze. Die "guten Inhibitoren" wurden bei entsprechend höherer Verdünnung gemessen) mit 50 μ l DTNB (5,5' dinitro-bis (2-nitrobenzoesäure) "Elmanns Reagenz")/Enzym und 50 μ l Substrat (1,5, 0,75 und 0,375mmol/l) gemischt und die Reaktion nach 5 Minuten bei 405 nm gemessen. Die Ermittlung der K_i -Werte erfolgte nach DIXON. Es wurden 2 Inhibitortypen bezüglich ihrer Wirkung auf die beiden Enzyme C1r und C1s geprüft und mit der Hemmwirkung gegenüber Trypsin verglichen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen I und II dargestellt.

Referenzen:

- 5 1. Iglesias I, Bauer J, Litzenburger T, Schubart A und Linington C. T and B cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia* 2001; 36:220-234.
- 10 2. Stefferl A, Storch MK, Linington C, Stadelmann C, Lassmann H, Pohl T, Holsboer F, Tilders FJH und Reul JMHM. Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with reduced inflammation - driven production of cortisterrone. *Endocrinology* 2001; 142:3616-3624.

Tabelle I

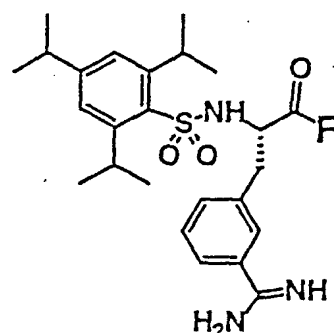
3-Amidinophenylalanine
mit N-terminalem
 β -Naphthylsulfonyl-Rest



C-Terminus R	K_i , $\mu\text{mol/l}$		
	C1r	C1s	Trypsin
	0.42	20	0.067
	0.70	8.2	0.17
	1.5	5.6	0.049
	2.4	15	0.22
	9.3	0.90	0.0084
	200	1.1	0.36
	400	1.6	0.046
	80	1.9	0.097
	24	2.3	0.020

Tabelle II

3-Amidinophenylalanine
mit N-terminalem
2,4,6-Triisopropylphenyl-
sulfonyl-Rest

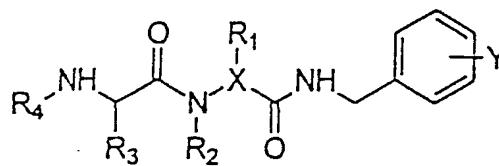


C-Terminus R	K _i , μmol/l		
	C1r	C1s	Trypsin
	0.28	34	0.41
	0.60	22	0.29
	1.5	54	0.62
	2.3	46	0.80
	8.5	4.1	0.037
	14	8.6	0.082
	35	18	0.69

Ansprüche

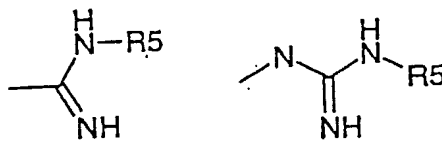
1. Verwendung mindestens einer Substanz, welche Proteasen und insbesondere Serinproteasen inhibiert, zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, welche durch überschießende Immunreaktionen, insbesondere bei übermäßiger oder unerwünschter Aktivierung von Immunzellen, Produktion von Antikörpern oder Aktivierung von Komplement, gekennzeichnet sind.

2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Substanz der allgemeinen Formel



entspricht, in der

Y eine Gruppe einer der beiden Formeln



bedeutet, in welcher R_5 H, OH oder ein Carbonylrest bzw. Oxycarbonylrest -COR oder -COOR ist, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 16 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest sein kann,

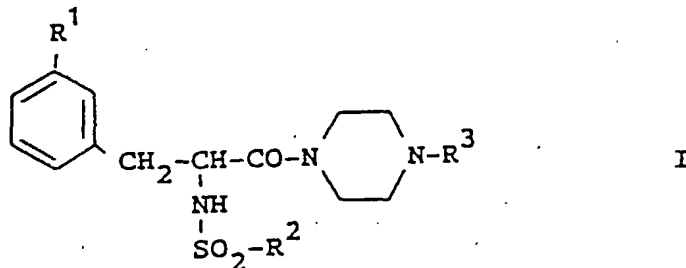
X eine CH-Gruppe oder N ist,

- 21 -

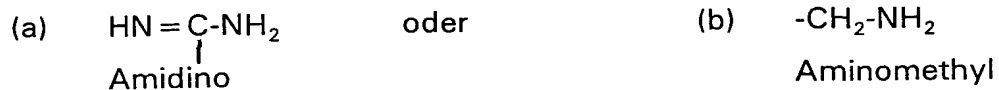
- 5 R_1 H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen oder eine $(CH_2)_n$ -OH bzw. eine $(CH_2)_n$ -COOH Gruppe mit $n = 1 - 5$, oder $(CH_2)_n$ -OR₅, $(CH_2)_n$ -SR₅, $(CH_2)_n$ -R₅, $(CH_2)_n$ -C(=O)OR₅, $(CH_2)_n$ -N(-R₆)R₇, $(CH_2)_n$ -C(=O)NR₅ mit jeweils $n = 0 - 5$, wobei R₅, R₆ und R₇ H oder ein verzweigter oder unverzweigter, ein gesättigter oder ungesättigter, ein ringförmiger oder aromatischer gegebenenfalls substituierter Rest mit 1 - 24 C-Atomen, wobei bis zu zehn Atome nicht Kohlenstoff oder Wasserstoff sein können, bedeuten,
- 10 R_2 H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen darstellt,
- 15 R_3 ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen oder eine $(CH_2)_n$ -OR₆ bzw. $(CH_2)_n$ -COOR₆ Gruppe mit $n = 1 - 5$ und R₆ = H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 16 C-Atomen, einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest, bzw. einen substituierten oder unsubstituierten Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, einen Adamantyl- oder Campherrest, oder $(CH_2)_n$ -OR₅, $(CH_2)_n$ -SR₅, $(CH_2)_n$ -R₅, $(CH_2)_n$ -C(=O)OR₅, $(CH_2)_n$ -N(-R₆)R₇, $(CH_2)_n$ -C(=O)NR₅ mit jeweils $n = 0 - 5$, wobei R₅, R₆ und R₇ H ein verzweigter oder unverzweigter, ein gesättigter oder ungesättigter, ein ringförmiger oder aromatischer gegebenenfalls substituierter Rest mit 1 - 24 C-Atomen, wobei bis zu zehn Atome nicht Kohlenstoff oder Wasserstoff sein können, bedeuten, darstellt, und
- 20 R_4 einen Sulfonylrest -SO₂-R, einen Carbonylrest bzw. Oxycarbonylrest -COR oder -COOR oder H bedeutet, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 - 16 C-Atomen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Heteroarylrest, ein substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl- oder ein Campherrest ist.
- 25
- 30

- 22 -

3. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz ein D,L-, L- oder D-Phenylalanin-Derivat ist mit der Formel



10 in denen R¹ eine basische Gruppe der Formel



15 darstellt,

R² einen (un)substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, und

20 R³ einen Acylrest der Formel $-\text{COX}$ darstellt, wobei $\text{X} = \text{H}$, unverzweigt oder verzweigt und gegebenenfalls substituiert Alkyl oder (un)substituiertes Aryl oder Cycloalkyl darstellt, einen Aralkylrest darstellt, in dem der aromatische Rest gegebenenfalls substituiert ist,

einen Carbonsäureamidrest der Formel $-\text{CONR}'\text{R}''$, Thiocarbonsäureamidrest $-\text{CSNR}'\text{R}''$ oder einen Essigsäureamidrest $-\text{CH}_2-\text{CONR}'\text{R}''$ darstellt, wobei $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$; $\text{R}' = \text{R}'' = \text{Alkyl}$; $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{Alkyl}$; $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{Aryl}$ ist und R' und R'' mit dem Stickstoffatom einen cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Ring bildet,

25 einen $\text{SO}_2\text{-Y}$ -Rest darstellt, indem Y (un)substituiert Alkyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl oder $-\text{NR}'\text{R}''$ bedeutet, wobei R' und R'' jeweils $= \text{H}$ und/oder gleich oder ungleich niedrig Alkyl $\text{C}_1\text{-C}_3$ ist,

30

- 23 -

einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt,
der gegebenenfalls mit einer Hydroxyl- oder Oxogruppe substitu-
stituiert ist,

einen (un)substituierten Heteroarylrest bzw. einen heterocy-
cloaliphatischen Rest darstellt,

einen funktionalisierten Alkylrest der Formel $-(CH_2)_n-X$ dar-
stellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist, n
 $= 1$ bis 8 bedeutet und der funktionelle Rest X

eine Hydroxylgruppe darstellt, deren H-Atom gegebenenfalls
substituiert ist,

ein Halogenatom bedeutet,

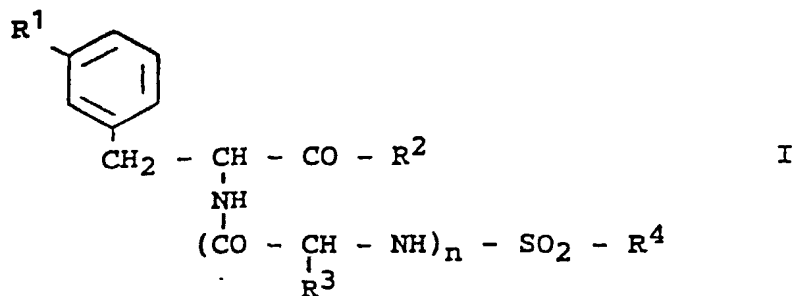
eine tertiäre Aminogruppe der Formel $-N(alk)_2$ darstellt,
wobei die Alkylgruppen 1 bis 3 C-Atome sowie die
gleiche Bedeutung beizien und das Stickstoffatom
gegebenenfalls einem cycloaliphatischen Ring mit 5 bis
7 Ringgliedern angehört, wobei gegebenenfalls ein oder
zwei weitere Ringe annelliert sind,

eine Acylaminomalonsäurediestergruppe der Formel
 $AcHN-\underset{|}{C}(COOAlk)_2$, eine $AcHN-\underset{|}{CH}-COOH$ -Gruppe oder
eine $H_2N-\underset{|}{CH}-COOH$ -Gruppe darstellt,

oder deren Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren.

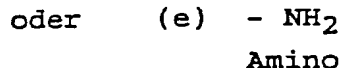
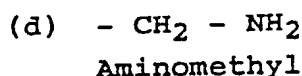
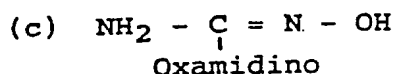
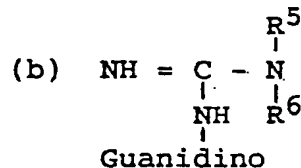
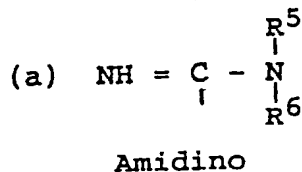
4. Verwendung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz ein D,L-, L- oder D-
Phenylalanin-Derivat ist mit der Formel



- 24 -

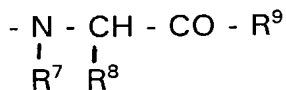
in welcher

R¹ eine basische Gruppe der Formel

darstellt, wobei R⁵ und R⁶ in den Formeln (a) und (b) je Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkylrest bezeichnen,

R² (f) OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl oder O-Aralkyl darstellt, wobei n = 0 ist,

(g) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher R⁷ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkylrest und R⁸ einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen Alkylrest, einen 1- oder 2-Hydroxyethylrest, einen Methylmercaptoethylrest, einen Aminobutylrest, einen Guanidinopropylrest, einen Carboxy(niedrigen)alkylrest, einen Carboxamido(niedrigen)alkylrest, einen Phenyl(niedrigen)alkylrest, dessen Ring gegebenenfalls mit OH, Halogen, niedrig-Alkyl oder Methoxy substituiert ist, einen Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, dessen Ring gegebenenfalls mit OH, Halogen, niedrig-Alkyl oder Methoxy substituiert ist, oder einen N-heteroaryl(niedrigen)alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Heteroaryl, z.B. Imidazolylmet-

- 25 -

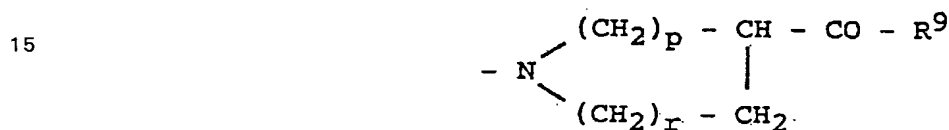
hyl oder Indolylmethyl, bezeichnen, wobei die Gruppe (g) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert sein kann,

(h) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher m die Zahl 1 oder 2 bezeichnet, und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem - Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- oder Aralkylrest substituiert ist, wobei die Gruppe (h) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert sein kann,

(i) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher $p = r = 1$, $p = 1$ und $r = 2$ oder $p = 2$ und $r = 1$ sind und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- oder Aralkylrest substituiert ist,

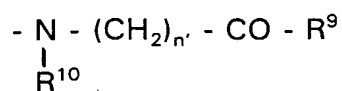
(k) eine Piperidylgruppe darstellt, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem niederen Alkyl- oder Hydroxylrest substituiert ist,

wobei an die heterocycloaliphatischen Ringe der Formeln (h), (i), (k) gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring, vorzugsweise Phenyl oder Cyclohexyl, in 2,3 oder 3,4 Stellung bezogen auf das Heteroatom, ankondensiert ist,

(1) eine Piperazylgruppe, die gegebenenfalls in p-Stellung mit einem niederen Alkylrest, einem Arylrest oder einem Alkoxy-carbonylrest substituiert ist,

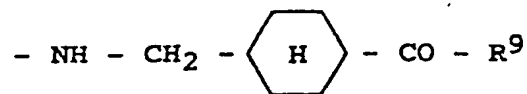
- 26 -

(m) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher n' die Zahlen 1 bis 6 und R^{10} Wasserstoff
oder den Methyl- oder Cyclohexylrest bezeichnen,

(n) eine Gruppe der Formel



darstellt, wobei R^9 in den Formeln (g), (h), (i), (l), (m) und (n)
eine Hydroxyl-, geradkettige oder verzweigte niedrige Alkoxy-
oder eine Benzyloxy-Gruppe bezeichnet,

oder

(o) eine Kombination von 2 bis 20, vorzugsweise 2 bis 5,
insbesondere 2 oder 3, der von den unter (g), (h), (i), (k), (l),
(m) und (n) definierten Gruppen abgeleiteten, durch Amidbin-
dungen verknüpften Resten (R^9 = Einfachbindung) darstellt,
wobei der C-terminale Rest gegebenenfalls mit einem Rest R^9
verknüpft ist,

R^3 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten niedrigen
Alkyl- oder einen 1- oder 2-Hydroxyethyl-Rest darstellt, wobei n die
Zahl 0 oder 1 bezeichnet,

und

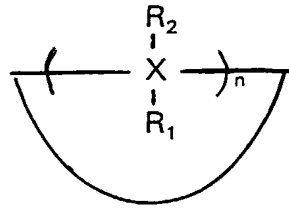
R^4 einen Arylrest, z.B. Phenyl, Methylphenyl, α - oder β -Naphthyl
oder 5-(Dimethylamino)-naphthyl, oder einen Heteroarylrest, z.B.
Chinolyl, darstellt,

wobei niedrig 1 - 4 Kohlenstoffatome bedeutet,

und deren Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren.

5. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz eine zyklische Verbin-
dung der Formel

- 27 -



mit $n = 6 - 21$ darstellt,

wobei

X gleich oder verschieden sein kann und C-, O-, N- oder S- darstellt, das über Einfach- oder Doppelbindung mit dem nächsten Rest verknüpft sein kann,

R₁ und R₂ keinen Rest oder einen Rest Z oder ein H-, O-, N- oder S-Atom bedeutet, welches über Einfach- oder Doppelbindung mit X verknüpft ist,

wobei die Reste R₁ und R₂ an verschiedenen X gleich oder verschieden sein können und

Z ein aliphatischer, ringförmiger oder aromatischer Rest mit bis zu 20 C-Atomen ist; die Struktur verzweigt oder unverzweigt und/oder substituiert sein kann, sowie Einfach- und Doppelbindungen enthalten kann und bis zu 8 C-Atome durch Heteroatome ersetzt sein können.

6. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz Proteasen mit Arginin-/Lysin-Spezifität inhibiert.

7. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz Trypsin-artige Protease, C1r, C1s, Urokinase, Trypsin, Thrombin, Plasmin oder/und tissue plasminogen activator (tPA) inhibiert.

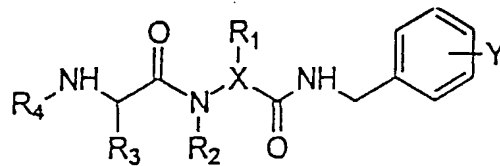
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie Multipler Sklerose oder andere entzündliche neurologische Krankheiten, Systemischem Lupus erythematosus, Rheumatoider Arthritis und andere entzünd-

- 28 -

liche Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises, wie z.B. Behcet's Syndrom oder juvenile rheumatoide Arthritis, oder Organabstoßung nach Transplantation.

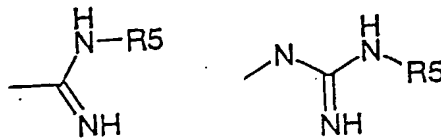
- 5 9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Substanz um ein natürliches oder synthetisches Peptid, um eine Peptidanalogen oder ein Peptidomimetikum handelt.
- 10 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz eine Abfolge
P4-P3-P2-P1
umfasst, wobei
- 15 P1 Arginin, Arginal, Amidino-benzylamid, Guanidino-benzylamid
P2 Gly, Ala, Asp, Glu, Asn, Gln, Ser oder homoSer,
P3 Ser, His, Asp, Glu, jeweils ggf. geschützt durch einen organischen Rest, insbesondere eine aliphatische Gruppe von bis zu 18 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein kann und bis zu 4 Heteroatome enthalten und
- 20 P4 -S(O)(O)-R mit R = ein organischer Rest, insbesondere eine aromatische Ringverbindung, wie Phenyl, Benzyl, Naphtyl, Piperidyl, welcher gegebenenfalls substituiert sein oder Heteroatome enthalten kann,
bedeuten.
- 25 11. Verwendung nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz an Position P3 in der D-Form vorliegt.
- 30 12. Verwendung nach Anspruch 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz der allgemeinen Formel

- 29 -



entspricht, in der

Y eine Gruppe der Formel



bedeutet, in welcher R_5 H, OH oder ein Carbonylrest bzw. Oxycarbonylrest -COR oder -COOR ist, wobei R verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest sein kann,

X eine CH-Gruppe oder N ist,

R_1 H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder eine $(CH_2)_n$ -OH bzw. eine $(CH_2)_n$ -COOH Gruppe mit $n = 1-5$ ist,

R_2 H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen darstellt,

R_3 ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder eine $(CH_2)_n$ -OR₆ bzw. $(CH_2)_n$ -COOR₆ Gruppe mit $n = 1-5$ und $R_6 = H$ oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest, bzw. einen substituierten oder unsubstituierten Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, einen Adamantyl- oder Campherrest, darstellt, und

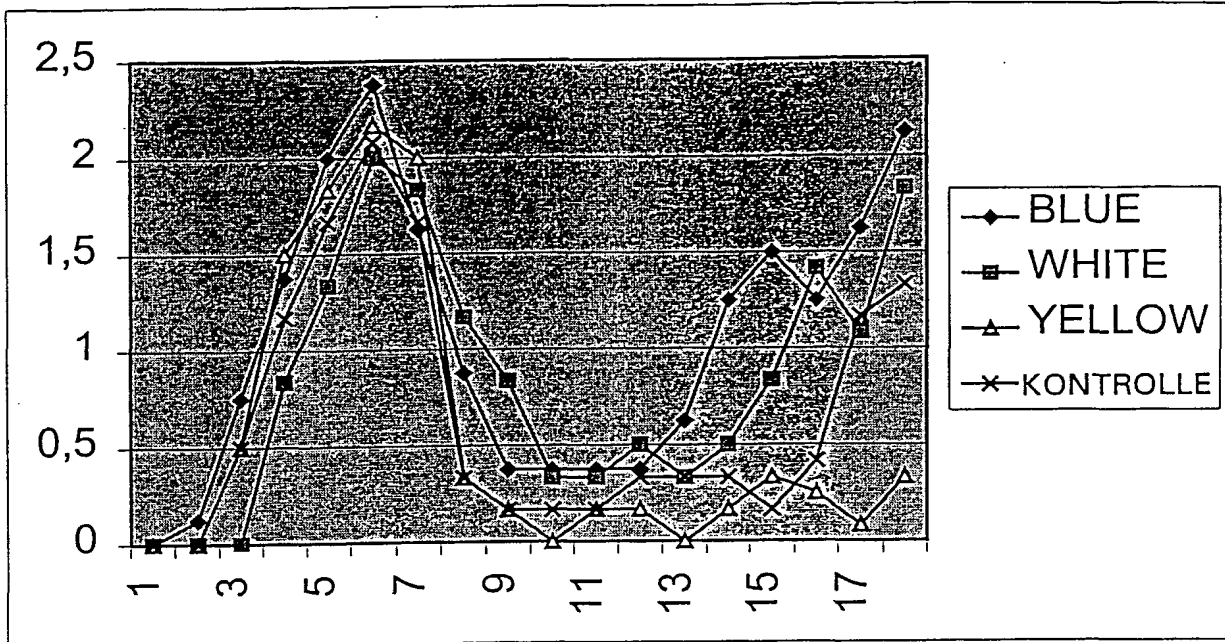
R_4 einen Sulfonylrest -SO₂-R, einen Carbonylrest bzw. Oxycarbonylrest -COR oder -COOR oder H bedeutet, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen ein

- 30 -

substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest, ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl- oder ein Campherrest ist.

- 5 13. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass im Amidino-benzylamid die Amidino-
gruppe in 4-Position steht und dass daran die Aminosäuren Gly und
D-Ser(Bz) sowie als R₄ ein Aryl- oder ein Alkylsulfonyl-Rest gebun-
den sind.
- 10 14. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine in Tabelle 1 oder 2
gezeigte Substanz eingesetzt wird.
- 15 15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz zusammen mit geeigne-
ten Träger- und/oder Hilfsstoffen eingesetzt wird.
- 20 16. Verwendung nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz als Arzneimittel in Form
einer injizierbaren Lösung, als Tablette, Kapsel, Dragee, Pellet, oder
als Suppositorium eingesetzt wird.

Abbildung 1



Y-Achse: Krankheitsindex

X-Achse: Tage nach Immunisierung